

*Ю.О.Крылова, А.Б.Пирогов, В.П.Колосов*

## Артериоло-капиллярный кровоток в легких и легочная гипертензия у больных бронхиальной астмой

ГУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН": 675005, Амурская обл., Благовещенск, ул. Калинина, 22

*Yu.O.Krylova, A.B.Pirogov, V.P.Kolosov*

## Arteriolo-capillary blood flow in lungs and pulmonary hypertension in patients with bronchial asthma

### Summary

Pulmonary microcirculation has been studied in 151 patients with bronchial asthma (BA). The pulmonary capillary blood flow (PCBF) was investigated using lung perfusion angioscintigraphy. Early disorders of pulmonary arteriolar and capillary blood flow were registered even in mild asthma and in normal pulmonary artery pressure; they progressed while BA severity increased. Changes in the PCBF correlated with pulmonary artery pressure. Disintegration of PCBF was found to be one of the pathogenic factors of pulmonary hypertension (PH) occurrence and progression.

**Key words:** bronchial asthma, pulmonary capillary blood flow, lung perfusion angioscintigraph, pulmonary hypertension.

### Резюме

Изучены особенности легочной микроциркуляции у 151 пациента с бронхиальной астмой (БА). Исследование легочно-капиллярного кровотока (ЛКК) проводилось методом перфузионной пульмоносцинтиграфии (ПСГ). Выявлено, что начальные нарушения артериоло-капиллярного кровотока в легких регистрируются уже при легком течении БА, наблюдаются при нормальном уровне давления в легочной артерии и прогрессируют по мере утяжеления БА. Выраженность изменений показателей ЛКК четко коррелирует с уровнем давления в легочной артерии. Дезинтеграция параметров ЛКК является одним из патогенетических факторов формирования и развития легочной гипертензии.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, легочная микроциркуляция, перфузионная пульмоносцинтиграфия, легочная гипертензия.

Многочисленными эпидемиологическими и клиническими исследованиями последних лет подтверждено, что наряду с повсеместным ростом числа пациентов с бронхиальной астмой (БА) имеется устойчивая тенденция к увеличению частоты регистрируемых у них осложнений, связанных с присоединением к основному заболеванию нарушений гемодинамики малого круга кровообращения (МКК) [1–3]. В настоящее время появляются единичные сообщения, указывающие на нарушения легочной гемодинамики в микроциркуляторном русле на довольно ранних этапах формирования БА при отсутствии значительного напряжения респираторных и кардиальных механизмов газообмена в легких [4–6].

Особое значение приобретает поиск признаков адаптированности или возможных нарушений капиллярного кровообращения в легочной артериальной системе у пациентов с БА на исходных этапах развития заболевания, когда складываются относительно благоприятные условия для их фармакологической коррекции.

Цель данного исследования — изучить особенности артериоло-капиллярного кровотока в легочной артериальной системе при БА различной степени тяжести и определить возможность использования параметров перестройки легочно-капиллярного кровотока (ЛКК) в качестве предикторов риска формирования легочной гипертензии (ЛГ).

### Материалы и методы

В течение 7-дневного вводного периода при поступлении в клинику был обследован 151 пациент с БА. Диагностика и оценка тяжести течения БА осуществлялась в соответствии с критериями GINA (2006) [7]. Пациенты были разделены на 3 группы больных в соответствии со степенью тяжести заболевания. В 1-ю группу вошли 47 человек с легким персистирующим течением БА, 2-я группа состояла из 61 пациента со средней степенью тяжести БА, и в 3-ю группу объединили 43 больных с тяжелым течением БА. Среди обследованных преобладали женщины — 84 (55,6 %), в то время как мужчин было 67 (44,4 %). Средний возраст пациентов в группах с легким, среднетяжелым и тяжелым течением БА составил  $34,5 \pm 2,2$ ;  $47,6 \pm 2,5$  и  $51,2 \pm 5,7$  года соответственно. В контрольную группу были включены 18 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 40 лет.

Состояние микроциркуляторного русла легких оценивалось методом радионуклидной перфузионной пульмоносцинтиграфии (ПСГ) на основании показателей кинетики микросфер альбумина человеческой сыворотки, меченных  $^{99m}\text{Tc}$  с активностью 60–80 МБк из набора ТСК-5 (Cis, Франция) с использованием  $\gamma$ -камеры МВ-9100 (Венгрия) и компьютерной системы "Сцинти" (Россия) [8, 9]. Определялись следующие показатели ЛКК: функциональные

резервные возможности (ФРВ<sub>ЛКК</sub>) по параметрам изменений постуральной реакции легочного кровотока, легочный перфузионный дефицит (ПД<sub>ЛКК</sub>) и вертикальный градиент перфузии — перераспределение кровотока из нижних зон в верхние (ВГП<sub>ЛКК</sub>). Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм рт. ст.) измеряли на эхокардиографе *Aloka SSD-1700* (Япония). За нормальную величину принимали СрДЛА  $\leq 18$  мм рт. ст. Функция внешнего дыхания (ФВД) оценивалась по данным спирографии на аппарате *Ultrascreeen (Erich Jaeger, Германия)*. Анализировали следующие показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ, %), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ, %), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>, %), пиковую объемную скорость выдоха (ПОС, %) и мгновенную объемную скорость на уровне мелких бронхов (МОС<sub>75</sub>, %). Парциальное давление кислорода (РаО<sub>2</sub>) и углекислого газа (РаСО<sub>2</sub>) в артериализированной капиллярной крови определяли на газоанализаторе *Chiron / Diagnostics-865* (Германия).

Результаты исследования обрабатывали посредством стандартных методов вариационной статистики. Уровень значимости различий определялся с помощью парного и непарного критериев Стьюдента. При корреляционном анализе рассчитывали коэффициент корреляции ( $r$ ). Для определения риска формирования ЛГ с использованием параметров ЛКК проводился дискриминантный анализ и выводилось дискриминантное уравнение.

## Результаты и обсуждение

Анализ клинических симптомов и функциональных показателей в группах пациентов с различной степенью тяжести БА позволил установить характерные субъективные и объективные симптомы заболевания, количественное выражение которых возрастает по мере увеличения степени тяжести БА и неуклонного снижения бронхиальной проходимости (табл. 1).

Характеризуя ФВД у обследованных, важно отметить, что при легкой БА средние значения ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, а также показатели РаО<sub>2</sub> и РаСО<sub>2</sub> на-

ходились в диапазоне условной "нормы". У пациентов 2-й группы умеренные нарушения бронхиальной проходимости были выявлены в 23,7 %, значительные — в 76,3 % случаев. В 3-й группе снижение ФВД было еще более выраженным: у 46,5 % больных были зарегистрированы резкие нарушения бронхиальной проходимости, что сопровождалось достоверным снижением РаО<sub>2</sub> и РаСО<sub>2</sub> артериализированной крови.

При анализе показателей ПСГ у больных БА (табл. 2) было выявлено, что уже при легкой БА значение ВГП<sub>ЛКК</sub> статистически значимо повышалось ( $p < 0,05$ ) по отношению к показателю в группе сравнения, в то время как ПД<sub>ЛКК</sub> и ФРВ<sub>ЛКК</sub> статистически достоверно не отличались. Параметры СрДЛА в 1-й группе не превышали границ условной нормы. Увеличение ВГП<sub>ЛКК</sub> носит компенсаторный характер и является отражением адекватного повышения тонуса легочных артерий нижних отделов легких, мобилизуя резервные возможности для включения в легочный кровоток нефункционирующих сосудов в верхних отделах легких. Как следовало ожидать, большинство случаев нарушения параметров ЛКК было зарегистрировано при среднетяжелом и, тем более, тяжелом течении БА. Так, у больных БА 2-й и 3-й групп отмечено отклонение всех исследуемых параметров ЛКК по отношению к показателям группы контроля. Во 2-й группе чаще происходило прогрессирование ВГП<sub>ЛКК</sub> ( $p < 0,001$ ), реже — снижение ФРВ<sub>ЛКК</sub>. В 3-й группе по мере нарастания СрДЛА было выявлено дальнейшее падение ФРВ<sub>ЛКК</sub> ( $p < 0,001$ ) на фоне возрастания ПД<sub>ЛКК</sub> ( $p < 0,001$ ).

В целом у пациентов, участвовавших в исследовании, чаще всего встречалось нарушение ВГП<sub>ЛКК</sub> (88,1 %), реже — ПД<sub>ЛКК</sub> (76,2 %) и ФРВ<sub>ЛКК</sub> (56,9 %). При анализе удельного веса измененных параметров ЛКК у больных БА различной степени тяжести установлено, что уже при легкой БА величины ВГП<sub>ЛКК</sub>, ПД<sub>ЛКК</sub> и ФРВ<sub>ЛКК</sub> отличаются от нормы в 65 %, 42 % и 4,3 % случаев соответственно, в то время как превышение СрДЛА было зарегистрировано лишь в 14,9 % случаев. Таким образом, начальные нарушения легочной микроциркуляции наблюдаются уже на ран-

Таблица 1  
Клинико-функциональные показатели у больных БА ( $M \pm m$ )

Показатели	1-я группа (n = 47)	2-я группа (n = 61)	3-я группа (n = 43)
Дневные симптомы, кол-во / сут.*	$1,18 \pm 0,22$ ; $p_{1-2} < 0,05$	$4,14 \pm 1,16$ ; $p_{2-3} < 0,05$	$7,79 \pm 1,34$ ; $p_{1-3} < 0,001$
Ночные симптомы, кол-во / сут.*	0	$0,88 \pm 0,18$ ; $p_{2-3} < 0,05$	$1,78 \pm 0,39$
Потребность в препаратах неотложной помощи, доз / сут.	$1,12 \pm 0,44$ ; $p_{1-2} < 0,05$	$4,22 \pm 1,08$ ; $p_{2-3} < 0,05$	$9,84 \pm 1,39$ ; $p_{1-3} < 0,001$
ЖЕЛ, %	$107,90 \pm 3,56$ ; $p_{1-2} < 0,01$	$91,2 \pm 3,6$ ; $p_{2-3} < 0,01$	$75,10 \pm 3,35$ ; $p_{1-3} < 0,001$
ФЖЕЛ, %	$107,1 \pm 3$ ; $p_{1-2} < 0,01$	$92,2 \pm 3,2$ ; $p_{2-3} < 0,01$	$71,20 \pm 3,57$ ; $p_{1-3} < 0,001$
ОФВ <sub>1</sub> , %	$86,50 \pm 4,28$ ; $p_{1-2} < 0,01$	$68,5 \pm 3,4$ ; $p_{2-3} < 0,01$	$43,90 \pm 3,05$ ; $p_{1-3} < 0,001$
ПОС, %	$83,30 \pm 3,42$ ; $p_{1-2} < 0,05$	$72,4 \pm 4,15$ ; $p_{2-3} < 0,01$	$52,4 \pm 4,29$ ; $p_{1-3} < 0,001$
МОС <sub>75</sub> , %	$54,40 \pm 3,54$ ; $p_{1-2} < 0,05$	$37,5 \pm 3,7$ ; $p_{2-3} < 0,01$	$16,80 \pm 1,26$ ; $p_{1-3} < 0,001$
РаО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	$95,3 \pm 1,5$ ; $p_{1-2} > 0,05$	$88,3 \pm 2,1$ ; $p_{2-3} < 0,05$	$81,2 \pm 1,5$ ; $p_{2-3} < 0,01$
РаСО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	$42,6 \pm 0,9$ ; $p_{1-2} > 0,05$	$40,7 \pm 1,8$ ; $p_{2-3} < 0,05$	$38,7 \pm 1,4$ ; $p_{1-3} < 0,01$

Примечание: \* — средние значения симптомов БА за время 7-дневного вводного периода;  $p_{1-2}$  — уровень значимости различий между 1-й и 2-й группами,  $p_{2-3}$  — между 2-й и 3-й,  $p_{1-3}$  — между 1-й и 3-й.

Таблица 2

Показатели ПСГ и СрДЛА у больных БА различной степени тяжести

Показатели	Группа сравнения	1-я группа (n = 47)			2-я группа (n = 61)			3-я группа (n = 43)		
		$M \pm m$	$p$	$p_1$	$M \pm m$	$p$	$p_2$	$M \pm m$	$p$	$p_3$
ПД, %	2,26 ± 0,14	2,59 ± 0,16	> 0,05	< 0,01	3,86 ± 0,25	< 0,05	< 0,01	6,24 ± 0,59	< 0,001	< 0,01
ВГП, отн. ед.	0,66 ± 0,061	0,89 ± 0,01	< 0,05	< 0,05	1,16 ± 0,10	< 0,001	> 0,05	1,29 ± 0,10	< 0,001	< 0,01
ФРВ, %	61,71 ± 2,14	55,94 ± 2,28	> 0,05	< 0,05	48,32 ± 2,34	< 0,05	< 0,05	37,62 ± 3,04	< 0,01	< 0,01
СрДЛА, мм рт. ст.	11,08 ± 0,74	14,93 ± 1,70	< 0,05	< 0,05	19,20 ± 1,96	< 0,01	< 0,05	26,81 ± 2,25	< 0,001	< 0,01

Примечание:  $p$  – достоверность различия с группой сравнения;  $p_1$  – между 1-й и 2-й группами;  $p_2$  – между 2-й и 3-й группами;  $p_3$  – между 3-й и 1-й группами.

них стадиях заболевания и в ряде случаев регистрируются при нормальном уровне давления в легочной артерии. Кроме того, изменения кровообращения МКК на микроциркуляторном уровне "опережают" функциональные нарушения бронхиальной проходимости и регистрируются в "нормальном" диапазоне величин ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ и ФЖЕЛ (табл. 1). Вероятным механизмом нарушения артериоло-капиллярного кровотока в легких у данной группы больных является процесс эндотелиальной дисфункции легочных капилляров [10, 11].

У больных 2-й группы чаще изменялись значения ВГП<sub>ЛКК</sub> (100 %), реже – ПД<sub>ЛКК</sub> (81,4 %) и ФРВ<sub>ЛКК</sub> (69,5 %); ЛГ выявлялась в 37,7 % случаев. В 3-й группе по мере нарастания частоты регистрируемой ЛГ (55,8 %) удельный вес измененных показателей ЛКК увеличивался от 92,4 до 100 % случаев. Усугубление нарушения параметров ЛКК у больных БА 2-й и 3-й групп в значительной мере определяется прогрессированием вентиляционных нарушений и нарастанием альвеолярной гипоксии (табл. 1), что подтверждается тесной корреляционной связью между ОФВ<sub>1</sub> и ФРВ<sub>ЛКК</sub> ( $r = 0,75$  при  $p < 0,001$  и  $r = 0,85$  при  $p < 0,001$  соответственно), РаО<sub>2</sub> и ФРВ<sub>ЛКК</sub> ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,01$ ), РаСО<sub>2</sub> и ФРВ<sub>ЛКК</sub> ( $r = 0,75$ ;  $p < 0,001$ ).

Изучая особенности регионарной легочной перфузии у пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких по данным ПСГ, ряд исследователей находят наличие математически подтвержденной связи между перераспределением перфузии в верхние отделы легких и нарастанием давления в легочной артерии и легочных капиллярах [9, 12, 3]. Результаты настоящего исследования подтверждают справедливость этого положения. Так, при определении взаимосвязи показателей гемодинамики МКК у больных БА легкой тяжести была выявлена достоверная корреляционная зависимость между величинами СрДЛА и ВГП<sub>ЛКК</sub> ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,01$ ). С учетом установленной взаимосвязи выведено уравнение линейной регрессии, позволяющее рассчитать СрДЛА с помощью ВГП<sub>ЛКК</sub>:

$$\text{СрДЛА} = 1,23 + 15,667 \times \text{ВГП}_{\text{ЛКК}}$$

Следует подчеркнуть, что диагностируемая ЛГ у исследованных больных БА по мере прогрессирования заболевания снижает компенсаторные возможности МКК, что было подтверждено при сопоставлении величины СрДЛА с данными ФРВ<sub>ЛКК</sub> ( $r = -0,75$ ;  $p < 0,001$ ). Учитывая тесную корреляци-

онную взаимосвязь между данными показателями, было выведено дискриминантное уравнение, позволяющее по величине СрДЛА диагностировать нарушение ФРВ<sub>ЛКК</sub>:

$$D = -4,353 + \text{СрДЛА},$$

где  $D$  – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет  $-90,66$ . Нарушение ФРВ<sub>ЛКК</sub> диагностируют при  $D < -90,66$ .

## Заключение

1. Начальные нарушения параметров легочной микроциркуляции регистрируются уже при легком течении БА, "опережают" функциональные нарушения бронхиальной проходимости, наблюдаются при нормальном уровне СрДЛА и прогрессируют по мере утяжеления БА.
2. Выраженность нарушений параметров ЛКК четко коррелирует с уровнем давления в легочной артерии и является одним из патогенетических звеньев механизма формирования и развития ЛГ.

## Литература

1. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др. Мониторинг и лечение тяжелой бронхиальной астмы у взрослых: результаты национального многоцентрового исследования НАБАТ. Тер. арх. 2005; 3: 36–40.
2. Огородова Л.М., Кобекова О.С., Петровский Ф.И. и др. Global asthma control: возможно ли достижение целей терапии? (результаты исследований в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой). Аллергология 2001; 1: 15–21.
3. Меньшикова И.Г., Лоскутова Н.В., Сундукова Е.А. Прогнозирование развития недостаточности кровообращения при хроническом легочном сердце. Дальневосточ. мед. журн. 2008; 1: 17–19.
4. Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Тер. арх. 2005; 3: 87–93.
5. Michel R.P., Langleben D., Dupuis J. The endothelium system in pulmonary hypertension. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2003; 81: 542–554.
6. Юлдашева И.А. Состояние эндотелия сосудов легких у больных бронхиальной астмой. Клини. мед. 2004; 5: 36–39.
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Workshop Report 2007. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)

8. Рубин М.П., Кулешова О.Д., Чечурин Р.Е. Радионуклидная перфузионная сцинтиграфия легких: методы исследования и интерпретация результатов. Радиология-практика 2002; 4: 16–21.
9. Штейнгардт Ю.Н. Регионарная перфузия легких у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких по данным сцинтиграфических исследований. Мед. радиол. 1991; 5: 6–8.
10. Боруца С.А., Шахнис Е.Р., Омельяненко М.Г. Роль дисфункции эндотелия в формировании легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2008; 2: 38–41.
11. Schulman I.H., Zachariah M., Raij L. Calcium channel blockers, endothelial dysfunction, and combination therapy. Aging. Clin. Exp. Res. 2005; 17 (4): 40–45.
12. Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. М.: Медицина; 1987.
13. Уэир Е.К., Ривс Дж.Т. Физиология и патофизиология легочных сосудов: Пер. с англ. М.; 1995.

#### Информация об авторах

Крылова Юлия Олеговна – к. м. н., научный сотрудник Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН; тел.: (4162) 44-45-29; e-mail: sovetydnc@bk.ru

Пирогов Алексей Борисович – к. м. н., старший научный сотрудник Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН; тел. (4162) 44-45-29; e-mail: sovetydnc@bk.ru

Колосов Виктор Павлович – д. м. н., проф., директор Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН и руководитель лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких; тел.: (4162) 53-35-45

Поступила 02.11.08

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.248-06:616.131-008.331.1